

М. В. Ермолаева
ВЛИЯНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА НА ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Донецкий государственный медицинский университет

Одним из наиболее часто встречающихся при системной красной волчанке (СКВ) является антифосфолипидный синдром (АФЛС), который характеризуется гиперпродукцией антифосфолипидных антител (волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину — аСL) с развитием венозных и артериальных тромбозов [3, 4, 10–12]. Антитела к фосфолипидам обладают способностью индуцировать экспрессию клеточных молекул адгезии, таких как Р-селектин, Е-селектин, межклеточную и сосудистую клеточную 1 на поверхности эндотелиоцитов и усиливать прилипание лейкоцитов к сосудистому эндотелию [5, 8, 9]. Связывание антител к фосфолипидам и эндотелиальных клеток приводит к гиперэкспрессии молекул адгезии, увеличению прилипания моноцитов к поверхности эндотелия [1]. Вызывая активацию эндотелиальных клеток, антифосфолипидные антитела инициируют развитие тромботических осложнений в легких [5, 7, 8]. С АФЛС при СКВ связывают развитие облитерирующего бронхолита [6], а тромбоэмболию легочной артерии у таких пациентов встречается в 9 раз чаще, чем у лиц без АФЛС [2].

В настоящее время недостаточно определена связь АФЛС с клиническими проявлениями люпус-пневмонита, не установлено влияние аСL и молекул клеточной адгезии на течение патологии легких и плевры у таких больных. Это и стало целью данного исследования.

Материал и методы. Под наблюдением находились 103 больных СКВ в возрасте от 16 до 58 лет (в среднем $32,7 \pm 1,16$ лет). Среди обследованных было 89,3 % женщин и 10,7 % мужчин, возраст которых соответственно составил $33,6 \pm 1,21$ года и $24,5 \pm 3,16$ года ($p=0,008$). Длительность заболевания у женщин была равна $6,7 \pm 0,89$ года, а у мужчин — $3,3 \pm 1,45$ года ($p=0,046$). Следовательно, женщины оказались более старших возрастных групп и у них установлена большая продолжительность патологического процесса.

Острое течение СКВ констатировано в 3,9 % наблюдений, подострое — в 44,7 %, хроническое — в 51,5 %. В мужской группе чаще выявляли острое и подострое течение болезни. Активность I ст. констатирована у 18,5 % пациентов, II ст. — у 24,3 %, III ст. — у 57,3 %, частота которых не зависела от пола.

У 62,1 % больных СКВ отмечена лихорадка, у 79,6 % — артрит или артралгии, у 48,5 % — миозит или миалгии, у 53,4 % — лимфаденопатия, у 69,9 % — поражения кожи, у 53,4 % — алопеция у 76,7 % — миокардит или миокардиодистрофия, у 27,2 % — перикардит, у 65,1 % — эндокардит или пороки сердца, у 39,8 % — гепатит, у 20,4 % — спленомегалия, у 54,4 % — поражение центральной нервной системы, у 14,6 % — периферической нервной системы, у 84,5 % — гломерулонефрит. В 6,8 % наблюдений диагностирован нефротический синдром, в 15,5 % случаях констатирована хроническая почечная недостаточность, в 31,1 % — артериальная гипертензия ($>140/90$ мм рт. ст.). LE-клетки обнаружены в крови 74,8 % больных, антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте — у 83,5 % обследованных.

У 40 (38,8 %) больных диагностирован люпус-пневмонит, у 34 (33,0 %) — плеврит (в 13 случаях — экссудативный). АФЛС имел место у 19 (18,5 %) пациентов, которые включены в основную группу обследованных. Контрольную группу составили остальные 84 (81,6 %) человека. Активность I ст. патологического процесса установлена у 31,6 % обследованных основной группы, II ст. — у 26,3 %, III ст. — у 42,1 %. В 5,3 % наблюдений АФЛС отмечено острое течение СКВ, в 42,1 % — подострое, в 52,6 % — хроническое. У всех больных с АФЛС обнаружено поражение центральной нервной системы, у 84,2 % — высокий уровень антител к кардиолипину ($>M+3m$ больных), у 31,6 % — сетчатое ливедо, у 26,3 % — тромбоцитопения, у 21,1 % — невынашивание беременности, у 21,1 % — поражение клапанов сердца, у 15,8 % — венозно-артериальные, у 15,8 % — венозные и у 10,5 % — артериальные тромбозы, у 10,5 % — ложноположительная реакция Вассермана, у 5,3 % — хронические язвы голеней.

В крови иммуноферментным методом (ридер "PR2100 Sanofi diagnostic pasteur", Франция) с помощью наборов "R&D-Systems" (США) исследовали концентрации иммуноглобулин-G-антикардиолипиновых антител (аСL) и клеточных молекул адгезии (Е и Р-селектина), а с помощью наборов "ProCon" (Россия) — уровень цитокинов: интерлейкинов (IL) 1 β , 4 и 6, туморонекротического фактора (TNF) α и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (gCSF).

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена на персональном компьютере с выполнением корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы "Microsoft Excel", "Stadia.6.1/prof" и "Statistica"). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии Стьюдента, Вилкоксона, Рао, Крускала-Уоллиса, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение. Наличие АФЛС зависело от поражения суставов ($p=0,005$), головного мозга ($p=0,006$) и сердца — миокарда ($p=0,026$), эндокарда ($p<0,001$), перикарда ($p<0,001$). При АФЛС чаще развивались эндокардит с поражением клапанов сердца ($p<0,001$), перикардит ($p=0,019$), сочетанное поражение центральной и периферической нервной системы ($p=0,009$), а у больных без АФЛС — артрит или артралгии ($p<0,001$) и гепатомегалия ($p=0,015$). Установлена прямая корреляционная связь тяжести АФЛС с выраженностью изменений со стороны кожи и слизистых оболочек ($p=0,011$), миокарда ($p=0,005$), эндокарда ($p<0,001$), центральной ($p<0,001$) и периферической ($p=0,010$) нервной системы, а обратная — с суставным синдромом ($p=0,002$) и гепатомегалией ($p=0,008$).

Появление АФЛС влияло на клинические признаки СКВ ($p<0,001$), в частности, висцеральные ($p<0,001$) и невисцеральные ($p<0,001$), такие как артрит и артралгии ($p=0,004$), изменения кожи и слизистых оболочек ($p=0,041$), миокарда ($p=0,001$), эндокарда ($p<0,001$), пе-

Таблиця 1

Показатели aCL и молекул клеточной адгезии в крови больных СКВ (M±m)

Показатели	Группы больных		Отличия	
	без АФЛС	с АФЛС	S	p
aCL, ME	83,8±2,19	125,0±7,56	5,26	<0,001
P-селектин, нг/мл	56,0±1,66	78,7±4,27	4,95	<0,001
E-селектин, нг/мл	254,0±8,43	187,9±10,60	4,93	<0,001
Показатели	без пневмонита	с пневмонитом	S	p
aCL, ME	81,8±2,82	107,0±4,66	4,53	<0,001
P-селектин, нг/мл	57,0±1,99	65,1±3,25	2,13	0,03
E-селектин, нг/мл	248,8±10,49	229,0±10,41	1,37	30,170
Показатели	без плеврита	с плевритом	S	p
aCL, ME	83,1±2,84	107,8±4,96	4,39	<0,001
P-селектин, нг/мл	56,2±1,87	68,1±3,53	2,97	0,004
E-селектин, нг/мл	250,1±9,99	224,0±11,00	1,78	0,075

чени ($p=0,029$), центральной ($p<0,001$) и периферической ($p=0,049$) нервной системы.

У больных СКВ с АФЛС в 2,4 раза чаще диагностируется поражение легких ($p=0,001$), в 2,4 раза — плевры ($p=0,002$), в 5,2 раза — экссудативный плеврит ($p<0,001$). Установлено прямое влияние АФЛС на тяжесть легочной и плевральной патологии (соответственно $p<0,001$ и $p=0,004$).

При развитии АФЛС у больных СКВ повышался в 3,4 раза уровень IL1 β ($p=0,024$), в 2,1 раза TNF α ($p=0,006$), на 22,0 % IL4 ($p=0,001$), на 67,6 % — gCSF ($p=0,038$). Достоверность степени влияния АФЛС у больных СКВ на IL1 β , IL4, IL6, TNF α и gCSF соответственно составила $p=0,263$, $p=0,045$, $p=0,306$, $p=0,180$, $p=0,420$. Следовательно, наличие АФЛС оказывало свое воздействие лишь на параметры IL4-емии. Установлены прямые корреляционные связи aCL с показателями IL6 ($p<0,001$), TNF α ($p=0,003$) и gCSF ($p=0,007$). АФЛС влиял на уровень в крови молекул клеточной адгезии ($p<0,001$), в частности, на концентрацию P-селектина ($p<0,001$) и E-селектина ($p<0,001$). У больных с АФЛС было на 40,5 % выше содержание P-селектина и на 26,0 % меньше E-селектина, что нашло свое отражение в табл. 1.

Обнаружена зависимость aCL в крови больных СКВ от наличия легочной и плевральной патологии ($p<0,001$). При возникновении пневмонита показатели aCL и P-селектина соответственно возрастали на 30,8 % ($p<0,001$) и 14,2 % ($p=0,033$). Установлено увеличение этих же параметров у пациентов с плевритом, соответственно на 29,7 % ($p<0,001$) и 21,2 % ($p=0,004$). Считается, что повышение уровня молекул клеточной адгезии в крови больных СКВ (в первую очередь P-селектина) вызывает лейкоокклюзионную васкулопатию в легких [13]. Необходимо отметить, что по нашим данным концентрация E-селектина не зависела от развития при СКВ легочно-плевральной патологии. Следует подчеркнуть, что при развитии волчаночной легочной гипертензии aCL выявлялись вдвое чаще, чем у остальных пациентов.

При многофакторном дисперсионном анализе обнаружена зависимость показателей гемодинамики в малом круге кровообращения от наличия АФЛС ($p=0,02$) и отсутствие таковой в отношении функции внешнего дыхания. Установлено влияние АФЛС на систолическое давление в легочной артерии ($p=0,034$), минутный объем дыхания ($p=0,008$) и жизненную емкость легких ($p=0,007$).

Таблиця 2

Достоверность корреляционных связей aCL и молекул клеточной адгезии с показателями гемодинамики малого круга кровообращения

Показатели гемодинамики	aCL	P-селектин	E-селектин
Размер правого желудочка	↑0,567	↑0,816	↑0,917
Давление в легочной артерии	↑0,004	↑0,002	↓0,013
Легочное сосудистое сопротивление	↑0,720	↑0,986	↓0,610
Фракция выброса крови правым желудочком	↑0,654	↑0,302	↓0,583
Резерв вдоха	↑0,130	↑0,591	↓0,113
Резерв выдоха	↓0,035	↓0,088	↑0,859
Минутный объем дыхания	↑0,010	↑0,665	↓0,256
Жизненная емкость легких	↓0,022	↓0,197	↑0,181
Форсированная жизненная емкость легких	↓0,035	↓0,255	↑0,048
Объем форсированного выдоха	↓0,014	↓0,221	↑0,043

Примечание. ↑ — положительная связь, ↓ — отрицательная связь.

По сравнению с остальными пациентами при АФЛС первый показатель был выше на 8,9 % ($p=0,002$), второй — на 13,0 % ($p=0,011$), а третий — меньше на 6,1 % ($p=0,010$).

Как известно, уровни aCL, P- и E-селектина отражают выраженность АФЛС. В этой связи нами проведен дополнительный корреляционный анализ (табл. 2). Оказалось, что эти параметры коррелировали с давлением в легочной артерии. Содержание aCL и E-селектина разнонаправленно соотносилось с показателями жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за первую секунду. Кроме того, aCL имели корреляционные связи с резервом выдоха, минутным объемом дыхания и жизненной емкостью легких.

Таким образом, АФЛС развивается у каждого пятого-шестого больного СКВ, причем достоверно чаще при наличии пневмонита и плеврита, подтверждая тем самым патогенетическую связь АФЛС с легочной патологией. Об этом также свидетельствуют более высокие показатели aCL и P-селектина в крови, нарастание давления в легочной артерии и степени изменений параметров функции внешнего дыхания. Можно говорить о формировании легочной гипертензии у больных СКВ с АФЛС, что диктует необходимость включения в комплекс лечебных мероприятий не только антиагрегантов, но и средств "разгружающих" малый круг кровообращения.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Зависимые* от бета-2-гликопротеина-1 антитела к кардиолипину при антифосфолипидном синдроме / Кузнецова Т. В., Тищенко В. А., Кобылянский А. Г. и др. // Тер. арх. — 1999. — Т. 71, № 12. — С. 41–43.
2. *Мутация* в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме / Решетняк Т. М., Патрушев Л. И., Тихонова Т. Д. и др. // Тер. арх. — 2002. — Т. 74, № 5. — С. 28–32.
3. *Современные* представления о патогенезе антифосфолипидного синдрома / Насонов Е. Л., Кобылянский А. Г., Кузнецова Т. В. и др. // Клин. мед. — 1998. — Т. 76, № 9. — С. 9–14.
4. *Amigo M. C., Khamashta M. A.* Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* — 2000. — Vol. 26. — P. 331–348.
5. *Antiphospholipid* antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo / Pierangeli S. S., Colden-Stanfield M., Liu X. et al. // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 1997–2002.
6. *Bronchiolitis* obliterans organizing pneumonia associated with systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibody / Otsuka F., Amano T., Hashimoto N. et al. // *Int. Med.* — 1996. — Vol. 35, N 4. — P. 341–344.
7. *Detection* of cerebral microemboli in APS — introducing a novel investigation method and implications of analogies with carotid artery disease / Specker C., Perniok A., Brauchmann U. et al. // *Lupus.* — 1998. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. 75–80.
8. *Endothelial* cells as target for antiphospholipid antibodies: human polyclonal and monoclonal anti-beta2-glycoprotein I antibodies react in vitro with endothelial cells through adherent beta2-glycoprotein I and induce endothelial activation / Del Papa N., Guidali L., Sala A. et al. // *Arthr. Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 551–461.
9. *2-Glycoprotein* I as a "cofactor" for anti-phospholipid reactivity with endothelial cells / Meroni P. L., Del Papa N., Raschi E. et al. // *Lupus.* — 1998. — Vol. 7, Suppl. 2. — S48–S51.
10. *Hughes G. R.* Hughes' syndrome: The antiphospholipid syndrome. A historical view // *Lupus.* — 1998. — Vol. 7, Suppl. 2. — P. S1–4.
11. *International* consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome / Wilson W. A., Charavi A. E., Koike T. et al. // *Arthr. Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1309–1311.
12. *Marder S.* The antiphospholipid syndrome // *Clin. Med.* — 2002. — Vol. 80, N 7. — P. 79–80.
13. *Murin S., Wiedemann H. P., Matthay R. A.* Pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus // *Clin. Chest Med.* — 1998. — Vol. 19. — P. 641–665.

ВЛИЯНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА НА ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

М. В. Ермолаева

Резюме

Антифосфолипидный синдром (АФЛС) развивается у каждого пятого-шестого больного системной красной волчанкой, причем достоверно чаще при наличии пневмонита и плеврита, подтверждая тем самым патогенетическую связь АФЛС с легочной патологией. Об этом также свидетельствуют более высокие показатели антител к кардиолипину и молекулы клеточной адгезии Р-селектина в крови больных с АФЛС, нарастание у них давления в легочной артерии и большая степень изменений параметров функции внешнего дыхания.

EFFECTS OF THE ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME ON THE LESION OF THE LUNGS AND PLEURA IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSIS

M. V. Ermolaeva

Summary

The antiphospholipid syndrome (APLS) develops in every fifth-sixth patient with systemic lupus erythematosus. It occurs reliably more often in the presence of pneumonitis and pleurisy, thus confirming a pathogenetic bond of the APLS with pulmonary pathology. Higher indices of antibodies to cardiolipin and molecules of cell adhesion of P-selectin in the blood of patients with the APLS, the growth of pressure in pulmonary artery and a great degree of changes in parameters of pulmonary function are also indicators of this syndrome.